

法政大学学術機関リポジトリ

HOSEI UNIVERSITY REPOSITORY

鎖末端にCinnamoyl基を有する両親媒性グラフト共重合体の合成と溶液挙動

著者	梶田 洸樹
出版者	法政大学大学院理工学研究科
雑誌名	法政大学大学院紀要．理工学・工学研究科編
巻	61
ページ	1-2
発行年	2020-03-24
URL	http://doi.org/10.15002/00022766

鎖末端に Cinnamoyl 基を有する両親媒性 グラフト共重合体の合成と溶液挙動

SYNTHESIS AND SOLUTION BEHAVIOR OF AMPHIPHILIC GRAFT COPOLYMERS CONTAINING CINNAMOYL GROUPS AT CHAIN END

栢田 洸樹

Hiroki KABATA

指導教員 杉山賢次

法政大学大学院理工学研究科応用化学専攻修士課程

A series of amphiphilic graft copolymers composed of the poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-block-poly(oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate) backbone and the end-functionalized polycaprolactone (PCL) graft chains with cinnamoyl groups was prepared by a combination of living anionic polymerization, ring opening polymerization, and esterification. Dynamic light scattering and fluorescent spectra of the resulting amphiphilic graft copolymers with / without photo-cross-linking were investigated in water at 25 °C to elucidate the influence of the PCL graft chains on micelle formation of the graft copolymer. Furthermore, the encapsulation efficiency of low molecular weight compounds into the polymer micelles was discussed.

Key Words : Living anionic polymerization, Drug delivery system, Polymeric micelle, Cinnamoyl groups

1. 緒言

両親媒性ブロック共重合体は水中で疎水性相互作用によって、親水性セグメントをシェル、疎水性セグメントをコアとする高分子ミセルを形成する。この高分子ミセルに疎水的な薬物を内包することで、正常な細胞に影響を与えず腫瘍に薬物を選択的に送り込むことができれば、患者への負担を軽減した薬物治療が期待される。これは、Drug Delivery System (DDS)と呼ばれ、盛んに研究が行われているが、高分子ミセルに内包した薬物の一部が輸送中に放出されることが解決すべき課題であり、高分子ミセルの安定性向上が求められている。

筆者はこれまでに光架橋基である Cinnamoyl 基に着目し、Poly[2-(cinnamoyloxy)ethyl methacrylate] (PCEMA)と Poly[2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate] (PMEEMA)から構成されるブロック共重合体 **P(block)**の合成と溶液挙動について検討し、光架橋反応によるミセルの安定性向上を見出した^[1,2]。

本研究では、Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA)と Poly[oligo(ethylene glycol) methyl ether methacrylate] (POEGMA)のブロック共重合体を主鎖とし、PHEMA 部分に Polycaprolactone (PCL)をグラフト、さらに、グラフト鎖末端に光架橋によるミセルの安定化を期待し、Cinnamoyl 基を導入した光架橋性グラフトポリマー

P(graft)を合成し、水中でのミセル形成、およびミセル中への Ibuprofen 封入について検討する。このポリマーは、ブロック共重合体と比べて、疎水性相互作用により凝集した際に、絡み合いによる粒径のサイズダウンが考えられる。これらによって適切なサイズで安定なミセルが可能となれば DDS への展開が期待される。

2. 実験

(1) PHEMA-*b*-POEGMA の合成

高真空下、THF 中、-78 °Cで *sec*-BuLi / DPE / LiCl を開始剤、1st モノマーに 2-(Trimethylsilyloxy)ethyl methacrylate (HEMA-TMS)、2 nd モノマーに OEGMA を用いたリビングアニオン重合と、脱保護反応を行い、PHEMA-*b*-POEGMA を得た。

(2) (PCL-*g*-PHEMA)-*b*-POEGMA の合成

真空下、Toluene 中、Sn(Oct)₂ 存在下、110 °Cで 2 h PHEMA-*b*-POEGMA をマクロモノマーとする ϵ -Caprolactone (ϵ -CL)の開環重合を行い、(PCL-*g*-PHEMA)-*b*-POEGMA を得た。

(3) P(graft)の合成

窒素気流下、(PCL-*g*-PHEMA)-*b*-POEGMA と Cinnamoyl chloride の反応により、鎖末端に Cinnamoyl 基を有する両親媒性グラフト共重合体 **P(graft)**を合成した。

得られたポリマーの構造解析の結果を Table 1、構造式を Fig.1 に示す。

P(block)は、疎水性 **PCEMA** セグメントの割合が 14% のジブロック共重合体である。**P(graft)** 1 は、疎水性の **PCL** グラフト鎖の割合が 19%、**P(graft)** 2 は 29% のグラフト共重合体である。いずれのポリマーも **Cinnamoyl** 基の導入率は 67% ~ 88% と高い値を示した。

Polymer	Segment ratio [%]		$M_n \times 10^{-3}$		M_w / M_n ^{a)}	Functionality ^{b)} [%]
	Hydrophobic	Hydrophilic	GPC	¹ H NMR		
P(block)	14	86	13	12	1.05	88
P(graft) 1	19	81	12	15	1.20	67
P(graft) 2	29	71	15	20	1.30	86

a) Determined by GPC, b) Determined by ¹H NMR.

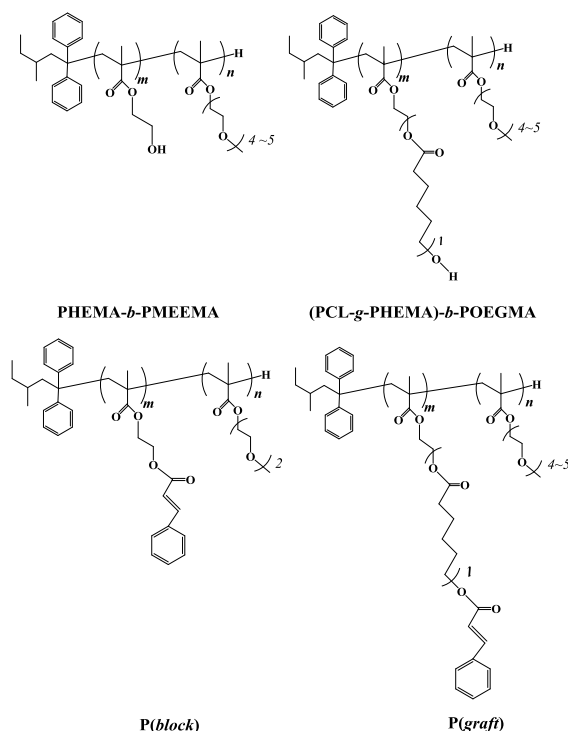


Fig. 1. Chemical structures of amphiphilic block and graft copolymers.

(4) 薬物封入試験

DMSO 10 mL に溶解させたポリマー 20 mg と Ibuprofen 5 mg を透析膜に入れ、0 ~ 25 °C、所定時間、精製水中で透析処理を行うことで、ポリマーミセル中への Ibuprofen の封入と、内包されていない Ibuprofen の除去を行った。さらに、透析処理中に UV 照射(24 h, 365 nm)することで **Cinnamoyl** 基の架橋を行った。ミセルの平均粒子直径は、0 ~ 25 °C で DLS 測定 (Ar レーザー 488 nm, Cumulant 法)により求めた。

3. 結果と考察

(1) Ibuprofen の封入試験

Ibuprofen の封入試験を行った結果を Table 2 に示す。

UV 未照射の場合、**P(graft)** 1、**P(block)**ともに透析時間を

24 h から 168 h に延長すると封入率は 9.13% ~ 13.9% から 4.78% ~ 4.82% まで大きく減少した。一方、UV 照射を行いながら封入を行ったところ、**P(graft)** 1、**P(block)**ともに 24 h で 9.51% ~ 7.21% であった封入率は、168 h 後も 6% を超える値を保っており、薬物保持力の向上が確認された。さらに、封入後のミセルサイズを比較すると、**P(graft)** 1 は 88.9 nm であり、**P(block)** の 112 nm よりも粒径が小さい。これは、コアとなる疎水性 **PCL** セグメントがグラフト鎖であるポリマーの分岐構造を反映し、流体力学半径が直鎖上ポリマーと比較して減少しているためであると考えられる。一方、**P(graft)** 2 では、UV 照射の有無に関わらず透析時間を 24 h から 168 h に延長すると封入率は 0% になった。これは、**P(graft)** 1 より架橋率が高い **P(graft)** 2 の場合、ミセルのコア内部の空孔が架橋によって減少し、本来コア側に担持されるはずの薬物がシェル側に担持されてしまい、時間経過によって薬物が放出されたためであると推定される。したがって、適切な架橋度によるコア空孔サイズの制御が重要であることがわかった。

Table 2. Results of encapsulation test

Polymer	UV irradiation [h]	Dialysis [h]	Encapsulation efficiency of ibuprofen [%] ^{b)}	Diameter of micelles [nm]
P(graft) 1	-	24	9.13	65.4
P(graft) 1	-	168	4.78	81.7
P(graft) 2	-	24	15.3	83.6
P(graft) 2	-	168	0	86.1
P(block)	-	24	13.9	138
P(block)	-	167	4.82	124
P(graft) 1	-	24	9.51	62.8
P(graft) 1	-	168	7.57	88.9
P(graft) 2	24	24	7.66	78.5
P(graft) 2	-	168	0	72.1
P(block)	-	24	7.21	157
P(block)	-	167	6.00	112
P(graft) 1 ^{c)}	-	24	-	94.6
P(graft) 2 ^{c)}	-	24	-	80.7
P(graft) 1 ^{c)}	24	24	-	100
P(graft) 2 ^{c)}	24	24	-	76.3

a) Polymer (20 mg) and ibuprofen (5 mg) were dissolved in DMSO and dialyzed in water at 25 °C for 24 - 168 h.

b) Weight of encapsulated ibuprofen / Weight of added polymer .

c) Without ibuprofen (control).

4. 結言

リビングアニオン重合、開環重合、官能基変換反応を用いることで、鎖末端に **Cinnamoyl** 基を有する両親媒性グラフト共重合体の合成に成功した。さらに、光架橋反応と疎水性グラフト構造を導入することで、粒径 100 nm 以下のミセル中に長時間 Ibuprofen を封入することに成功した。

参考文献

- 1) 梶田洸樹 法政大学 2017 年度 卒業論文
- 2) H. Kabata, K. Sugiyama, *Polym. Prepr., Jpn.*, **2018**, 67, 3Pc005.